

機関番号：32650

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20592379

研究課題名（和文） 鎮静・催眠からの回復促進効果に対するアデノシン受容体の関与

研究課題名（英文） Participation of the adenosine receptor for recovery effect from sedation/hypnosis

研究代表者

櫻井 学 (SAKURAI SATORU)

東京歯科大学・歯学部・講師

研究者番号：50225843

研究成果の概要（和文）：ミダゾラムの鎮静・催眠作用は gamma-aminobutyric acid 受容体を介したものと考えられているが、ミダゾラムには中枢でのアデノシンを増加させる作用もある。アデノシンは催眠に関係しており、中枢での量が増加すると催眠・鎮静が起こると考えられる。本研究ではアデノシンの拮抗薬であるアミノフィリンの投与により、鎮静・催眠状態からの回復促進を可能を促進を可能としたことから、ミダゾラムの鎮静・催眠効果にアデノシン受容体が関与していることが示された。

研究成果の概要（英文）：Sedative/hypnotic effect of midazolam involved Gamma-aminobutyric acid receptor. Moreover, midazolam increases adenosine level in Central Nervous System. Since adenosine receptors are involved in natural sleep, sedation/ hypnosis occurs by adenosine increase in Central Nervous System. Aminophylline, an adenosine receptor antagonist, reversed sedative effects of midazolam. Reversal effects by aminophylline may be mediated by antagonistic actions at adenosine receptors. Thus adenosine receptor may be involved in sedation/hypnotic effect of midazolam.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
20年度	1,100,000	330,000	1,430,000
21年度	1,000,000	300,000	1,300,000
22年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

精神鎮静法，全身麻酔後は，できるだけ早期に生体の各機能が術前のレベルまで回復していることが望ましい。術後意識レベルが

高いことは，他覚症状のみでなく患者の自覚症状に対しての処置も可能とし，気道が術野となる口腔外科の手術では，患者の自覚症状により術直後の気道の形態的变化による換

気障害や浮腫などによる換気障害を早期発見することが可能となる。また術後の覚醒が速いことは、日帰り全身麻酔および精神鎮静法において患者の安全な早期帰宅を可能とする。以上から鎮静薬ならびに全身麻酔の鎮静・催眠効果のメカニズムを視野に入れた回復促進法の開発が望まれる。

2. 研究の目的

これまでミダゾラムの鎮静効果には γ -aminobutyric acid 受容体が関与していると考えられていたが、血中ミダゾラム濃度低下後の鎮静状態の持続には、アデノシン受容体が関与している可能性がある。この研究では、ミダゾラムの血中濃度低下後の鎮静作用にアデノシン受容体が関与していることを示すと共に、アデノシン受容体を拮抗させることにより、鎮静・催眠からの迅速で完全な回復を可能とし、鎮静・催眠後の安全性を高めることが目的である。

3. 研究の方法

研究 1) アデノシン受容体を拮抗させ、ミダゾラム鎮静への影響を評価する。

有志の健康成人男性 40 人を対象とし、4 つのトライアルを行った。

対象: 本研究の主旨に同意の得られた有志の健康成人男性

使用薬剤: ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス), アデノシン三リン酸 (ATP) 製剤 (アデホス注・興和), アミノフィリン (ネオフィリン注・エーザイ)

測定項目

鎮静レベルと覚醒反応: 脳波スペクトル分析装置 (Bispectral Index [BIS] モニタ A-2000・日本光電) の値から鎮静状態の評価, および指示に対する反応の有無により覚醒か催眠状態にあるかを評価する。

回復状態: 認識力 (覚醒時に正解することを確認した計算問題の正解率により認識力の回復を評価する), 精神運動機能 (Trieger Dot Test, 47 個の 12mm 間隔で直線と曲線状並んだ点を線でつなげ, その成功率と終了までの時間で精神運動機能の回復を評価する), 平衡機能 (グラビコーダー [GS11F・アニマ社] を用い重心動揺距離・面積を測定し, 平衡機能の回復を評価する)

循環 (モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図

呼吸 (カプノマック ウルチマ データックス社, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度

血清濃度: ミダゾラム (高速液体クロマトグラフィー: 島津製作所液体クロマトグラフィシステム LC10AD, 岡山大学現有) を用いて

ミダゾラム濃度を測定する。テオフィリン (ラテックス免疫比濁法: 上清液中のテオフィリン濃度を, テオフィリン測定キット (第一化学薬品社), マイクロプレートウォッシャー (DIA-WASHER II, ダイヤトロン社, 岡山大学現有) を用い, マイクロプレートリーダー (モデル 680, バイオ・ラッド社, 岡山大学現有) からテオフィリン濃度を測定する。

Trial 1: ATP (100 μ g/kg/min) の 50 分間持続投与

Trial 2: ミダゾラム 0.06 mg/kg を 2 分間で静脈内投与

Trial 3: ミダゾラム 0.06 mg/kg と ATP (100 μ g/kg/min) の 50 分間持続投与の併用

Trial 4: ミダゾラム 0.06 mg/kg 投与 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg を投与 (ミダゾラム 0.06mg/kg 投与後 30 分は, BIS 上では鎮静状態のピークに達するが, ミダゾラムの血中濃度は低下しており γ -aminobutyric acid 受容体への効果は低下していると考えられる時点である。)

Trial 5: ミダゾラム 0.06 mg/kg と ATP (100 μ g/kg/min) の 50 分間持続投与の併用し, ミダゾラム投与 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg を投与

各 Trial で, 前記の観察項目を 5 分間隔で 90 分間観察する。

研究 2) ミダゾラム鎮静の拮抗に有効なアミノフィリン量を決定する。

有志の健康成人男性を 40 人を対象とし, 90 分間のトライアルをアミノフィリンの投与量を変え (0, 1, 3, 5 mg/kg) 4 回行った。

対象: 本研究の主旨に同意の得られた有志の健康成人男性

使用薬剤: ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス), アミノフィリン (ネオフィリン注・エーザイ)

測定項目

鎮静レベルと覚醒反応: 脳波スペクトル分析装置 (BIS モニタ A-2000・日本光電) の値から鎮静状態の評価, および指示に対する反応の有無により覚醒か催眠状態にあるかを評価する。

回復状態: 認識力 (覚醒時に正解することを確認した計算問題の正解率により認識力の回復を評価する), 精神運動機能 (Trieger Dot Test, 47 個の 12 mm 間隔で直線と曲線状並んだ点を線でつなげ, その成功率と終了までの時間で精神運動機能の回復を評価する), 平衡機能 (グラビコーダー [GS11F・アニマ社] を用い重心動揺距離・面積を測定し, 平衡機能の回復を評価する)

循環 (モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図

呼吸 (カプノマック ウルチマ データックス社, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1

回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度

血清濃度: ミダゾラム (高速液体クロマトグラフィ-島津製作所液体クロマトグラフィシステム LC10AD, 岡山大学現有) を用いてミダゾラム濃度を測定する. テオフィリン (ラテックス免疫比濁法: 上清液中のテオフィリン濃度を, テオフィリン測定キット (第一化学薬品社), マイクロプレートウォッシャー (DIA-WASHER II, ダイヤトロン社, 岡山大学現有) を用い, マイクロプレートリーダー (モデル 680, バイオ・ラッド社, 岡山大学現有) からテオフィリン濃度を測定する.

Trial 1: ミダゾラム 0.06 mg/kg を 2 分間で静脈内投与

Trial 2: ミダゾラム 0.06 mg/kg 投与 30 分後にアミノフィリン 1 mg/kg を投与

Trial 3: ミダゾラム 0.06 mg/kg 投与 30 分後にアミノフィリン 3 mg/kg を投与

Trial 4: ミダゾラム 0.06 mg/kg 投与 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg を投与

各 Trial で, 前記の観察項目を 5 分間隔で 90 分間観察する.

研究 3) ミダゾラムの深鎮静時での適切なアミノフィリン量を決定する.

有志の健康成人男性 40 人を対象とし, 4 つのトライアルを行った.

対象: 本研究の主旨に同意の得られた有志の健康成人男性

使用薬剤: ミダゾラム (ドルミカム注・アステラス), アミノフィリン (ネオフィリン注・エーザイ)

測定項目

鎮静レベルと覚醒反応: 脳波スペクトル分析装置 (BIS モニタ A-2000・日本光電) の値から鎮静状態の評価, および指示に対する反応の有無により覚醒か催眠状態にあるかを評価する.

回復状態: 認識力 (覚醒時に正解することを確認した計算問題の正解率により認識力の回復を評価する), 精神運動機能 (Trieger Dot Test, 47 個の 12mm 間隔で直線と曲線状並んだ点を線でつなげ, その成功率と終了までの時間で精神運動機能の回復を評価する), 平衡機能 (グラビコーダー [GS11F・アニマ社] を用い重心動揺距離・面積を測定し, 平衡機能の回復を評価する)

循環 (モネオ BP88Si コーリン): 心拍数, 血圧, 心電図

呼吸 (カプノマック ウルチマ データックス社, モネオ BP88Si コーリン): 呼吸数, 1 回換気量, 分時換気量, 終末呼気炭酸ガス濃度, 経皮的動脈血酸素飽和度

血清濃度: ミダゾラム (高速液体クロマトグラフィ-島津製作所液体クロマトグラフィシステム LC10AD, 岡山大学現有) を用いて

ミダゾラム濃度を測定する. テオフィリン (ラテックス免疫比濁法: 上清液中のテオフィリン濃度を, テオフィリン測定キット (第一化学薬品社), マイクロプレートウォッシャー (DIA-WASHER II, ダイヤトロン社, 岡山大学現有) を用い, マイクロプレートリーダー (モデル 680, バイオ・ラッド社, 岡山大学現有) からテオフィリン濃度を測定する.

Trial 1: ミダゾラム (0.06 mg/kg; BIS=60)

Trial 2: ミダゾラム (0.06 mg/kg; BIS=60)+ 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg を投与

Trial 3: ミダゾラム (0.10mg/kg; BIS=40)+ 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg を投与

Trial 4: ミダゾラム (0.10mg/kg; BIS=40) + 30 分後にアミノフィリン 5 mg/kg および 40 分後にアミノフィリン 2 mg/kg を投与

各 Trial で, 前記の観察項目を 5 分間隔で 90 分間観察する.

4. 研究成果

研究 1) ミダゾラム 0.06 mg/kg の静脈内投与により, 鎮静レベルは徐々に深くなり, 投与後 30 分で鎮静状態の評価に用いた BIS も最低値を示し, 刺激に対する反応も全例で陰性となった. 鎮静からの回復には, BIS が 70 分, 循環が 40 分, 呼吸が 80 分, 指示行動, 認識力, 精神運動機能, 平衡機能が 90 分以上を要した. また, アデノシンの前期物質である ATP 単独投与では鎮静効果は認められなかったが, ミダゾラム 0.06 mg/kg と ATP を 100 µg/kg/分 で投与することにより, ミダゾラムの鎮静効果は増強された. (図 1, 2) 一方アデノシン受容体の拮抗作用を有するテオフィリン製剤であるアミノフィリンを投与することにより, ミダゾラムの鎮静効果は速やかに拮抗され, アミノフィリン投与後 BIS が 1-2 分, 指示行動が 5 分, 認識力が 10 分, 循環が 10 分, 呼吸が 5 分, 精神運動機能, 平衡機能が 30 分で回復し, また ATP により増強された鎮静効果も拮抗された. (図 3) ミダゾラムの鎮静効果は, gamma-aminobutyric acid 受容体を介したものと考えられているが, 鎮静作用がアデノシンの前駆物質である ATP により増強され, アデノシンの拮抗作用を有するアミノフィリンにより拮抗されたことにより, ミダゾラムの鎮静作用には gamma-aminobutyric acid だけではなくアデノシン受容体が関与している可能性が示された.

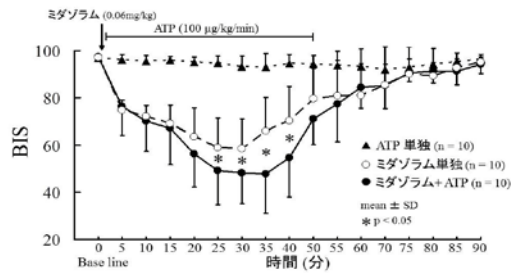


図1 ATPによるミダゾラムの鎮静の増強

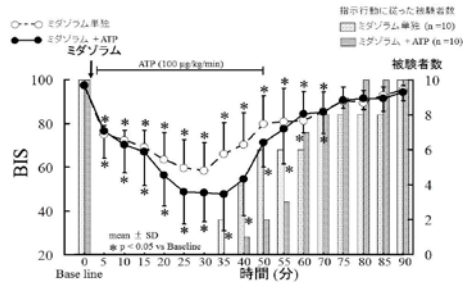


図2 BISの変化指示行動に対する反応(ATPの影響)

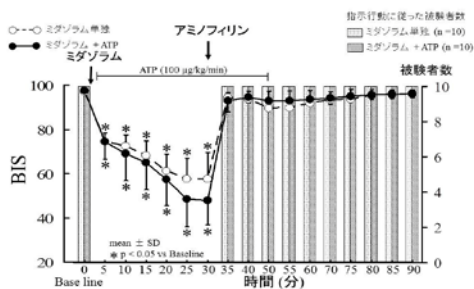


図3 BISの変化指示行動に対する反応(アミノフィリンによる拮抗)

研究2) ミダゾラム 0.06 mg/kg の投与後、鎮静レベルは徐々に深くなり、投与後30分にはBISは60以下になった。また指示行動に対しては全例反応しなくなった。この鎮静・催眠状態からの回復時間は、アミノフィリンの投与量に依存し短縮された。特にアミノフィリン 5 mg/kg では投与後直ちにBISが上昇し、アミノフィリン投与後30分以内で全ての観察項目がミダゾラム投与前の対象値まで回復した。(図4) また、24時間以内にアミノフィリン投与による副作用も認められなかった。この結果からミダゾラムの鎮静・催眠状態からの回復促進として、アミノフィリン 5 mg/kg の投与が臨床的に、最も有効で安全であることが示された。

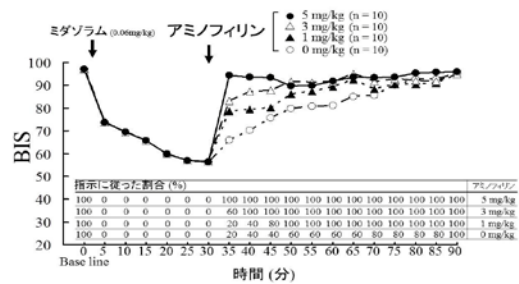


図4 BISと指示に対する反応の経時的变化(アミノフィリンの投与量による比較)

研究3) ミダゾラムの深鎮静に対するアミノフィリンの反復投与の効果を評価したミダゾラム (0.06 mg/kg; BIS=60) に対し生食(アミノフィリン非投与)は効果がなく、BISはミダゾラム投与後90分に鎮静前値に回復した。しかしアミノフィリン (5 mg/kg) の投与はBISを1-2分で急速に回復させた。ミダゾラム (0.1 mg/kg; BIS=40) の深鎮静に対してはアミノフィリン(5 mg/kg)は不充分であったが、アミノフィリン (2 mg/kg) の追加投与により、5分以内に全ての測定項目が回復した。

(図5) この結果は、アミノフィリンの反復投与がミダゾラムの深鎮静から安全に効果的に回復させることを示した。アミノフィリンはさまざまな鎮静レベルに効果があり、ミダゾラムに対する有効な拮抗薬であると考えられる。

4 Groups	Awake - Sleep	ミダゾラム	BIS (30 min)	アミノフィリン	BIS (35 min)	BIS (45 min)	平均値
A	●---○	0.06 mg/kg	58	0 mg/kg	66	75	
B	▲---△	0.06 mg/kg	55	5 mg/kg	94	92	
C	■---□	0.10 mg/kg	44	5 mg/kg	69	71	
D	●---○	0.10 mg/kg	44	5 + 2 mg/kg	74	85	

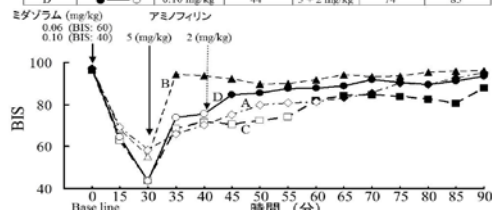


図5 BISと指示行動の変化(鎮静深度とアミノフィリン投与量)

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計6件)

- ① Satoru Sakurai, Dosages of Intravenous Aminophylline for Reversal of Midazolam Sedation in Healthy Volunteers, American Society of Anesthesiologist: Annual meeting, 2010年10月18日, 米国 サンディエゴ
- ② 櫻井 学, ミダゾラム鎮静からの回復に必要なアミノフィリンの投与量の検討, 第36回日本歯科麻酔学会総会, 2010年10月9日, 横須賀
- ③ Satoru Sakurai, Aminophylline Reversal

of Midazolam Sedation: Dose-finding study in healthy male volunteers, American Society of Anesthesiologist: Annual meeting, 2009年10月17日, 米国 ニューオーリンズ

④ 櫻井 学, ミダゾラム鎮静に対するアミノフィリンの拮抗作用:アミノフィリンの投与量に関する研究, 第35回日本歯科麻酔学会総会, 2009年10月9日, 名古屋

⑤ Satoru Sakurai, Role of Adenosine in Midazolam-induced Sedative/Hypnotic Effects in Human Volunteers, American Society of Anesthesiologist: Annual meeting, 2008年10月24日, 米国 Orlando

⑥ 櫻井 学, ミダゾラムの鎮静・催眠効果に対するアデノシンの役割, 第34回日本歯科麻酔学会総会, 2008年10月10日, 大阪

6. 研究組織

(1)研究代表者

櫻井 学 (SAKURAI SATORU)
東京歯科大学・歯学部・講師
研究者番号: 50225843

(2)研究分担者

宮脇 卓也 (MIYAWAKI TAKUYA)
岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号: 00219825

(3)連携研究者

一戸 達也 (ICHINOHE TATSUYA)
東京歯科大学・歯学部・教授
研究者番号: 40184626